

ep-305242

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER  
SECONDARY ACCESSION  
TITLE

89-062880/09  
C89-027740  
New 17-aryl steroid derivs. - useful as  
hormone agonists or antagonists

DERWENT CLASSES  
PATENT ASSIGNEE  
INVENTORS

B01  
(ROUS ) ROUSSEL-UCLAF  
BOUTON M, MOGUILLEWSKY M, NEDELEC L, NIQUE F,  
PHILIBERT D, BOUTON MM, MOQUILEWSK M

PRIORITY  
NUMBERS

87.07.30 87FR-010794  
8 patent(s) 15 country(s)

PUBLICATION DETAILS

EP-305242 A 89.03.01 \* (8909) F 39p  
R: AT BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE  
FR2618783 A 89.02.03 (8912)  
JP01042500 A 89.02.14 (8912)  
US4943566 A 90.07.24 (9032) 16p  
EP-305242 B1 94.01.05 (9402) F 45p

C07J-041/00

R: AT BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE  
DE3886852 G 94.02.17 (9408)

C07J-041/00

Based on EP-305242

ES2061706 T3 94.12.16 (9505)

C07J-041/00

Based on EP-305242

JP2785017 B2 98.08.13 (9837) 23p

C07J-001/00

Previous Publ. JP1042500

CITATIONS

DE2029569; EP--57115; FR2268528; FR2283905;  
FR2380300; GB2008119; US3346602  
4.Jnl.Ref

APPLICATION DETAILS

88EP-401956 88.07.28  
88JP-188572 88.07.29  
88US-225305 88.07.28  
88EP-401956 88.07.28  
88DE-3886852 88.07.28 88EP-401956 88.07.28  
88EP-401956 88.07.28  
88JP-188572 88.07.29

MAIN INT'L CLASS.

C07J-001/00 C07J-041/00

SECONDARY INT'L. CLASS.

A61K-031/56 A61K-031/565 A61K-031/58

C07J-009/00 C07J-031/00 C07J-051/00

C07J-071/00

ABSTRACT

EP-305242 A  
17-Aryl steroids of formula (I) and their  
salts are new; R1 = a C-bonded organic gp.  
contg. 1-18C atoms and opt. one or more  
heteroatoms; R2 = Me or Et; the AB ring  
structure is of formula AB1-AB3; R = H, opt.  
substd. 1-6C alkyl or acyl; the D ring  
structure is of formula D1 or D2; one of R3  
and R4 is opt. protected or acylated OH or  
alkoxy and the other is opt. substd. aryl; R5

= opt. substd. aryl; provided that AB is not AB1 when R1 = 4-dimethylaminophenyl, R2 = Me, R3 = OH and R4 = Ph.

USE - (I) have antiproliferative activity. (I; AB = AB3) have oestrogenic and/or anti-oestrogenic activity and are useful for treating hormone-dependent tumours, menstrual, premenstrual and menopausal disorders and repeated miscarriage. (I) also have progestomimetic and esp. anti-progestomimetic activity, e.g. as contraceptives and abortifacients or for treating hormonal imbalance. (Dwg.0/0)



 (12)


# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN


 (21) Numéro de dépôt : 88401956.3



 (51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 J 41/00


C 07 J 1/00, A 61 K 31/565



 (22) Date de dépôt : 28.07.88


 (30) Priorité : 30.07.87 FR 8710794


 (43) Date de publication de la demande  
 01.03.89 Bulletin 89/09


 (64) Etats contractants désignés :  
 AT BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE


 (71) Demandeur : ROUSSEL-UCLAF  
 35, boulevard des Invalides  
 F-75007 Paris (FR)



 (72) Inventeur : Nedelec, Lucien  
 45, Boulevard de l'Ouest  
 F-93340 Le Raincy (FR)

Nique, François  
 7, Allée Pierre Brossolette  
 F-93320 Pavillons-sous-Bois (FR)

Philibert, Daniel  
 16, rue Chevalier  
 F-94210 La Varenne Saint-Hilaire (FR)

Moguilewsky, Martine  
 37, rue Lamartine  
 F-75009 Paris (FR)

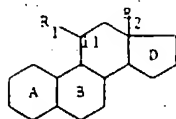
Bouton, Marie-Madeleine  
 47-49, Avenue du Dr Arnold Netter  
 F-75012 Paris (FR)


 (74) Mandataire : Viellefosse, Jean-Claude et al  
 Département des Brevets ROUSSEL UCLAF B.P no 9  
 F-93230 Romainville (FR)

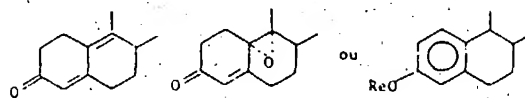
Revendications pour les Etats contractants suivants ES + GR.


 (54) Nouveaux 17-aryle stéroïdes, leur procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

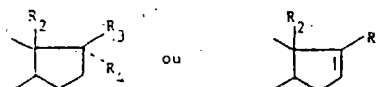

 (57) L'invention a pour objet les produits de formule.



dans laquelle  
 R<sub>1</sub> = Radical organique C<sub>1-18</sub>  
 R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ou C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 A et B



Re = H, Alk C<sub>1-6</sub> ou acyle



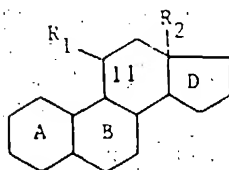
R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> représentent l'un OH éventuellement protégé ou acylé ou alcoxy et l'autre aryle éventuellement substitué.  
 R<sub>5</sub> : aryle éventuellement substitué.  
 leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

## Description

**Nouveaux 17-aryle stéroïdes, leur procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

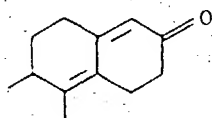
La présente invention concerne de nouveaux 17-aryle stéroïdes, leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet les produits de formule générale I :

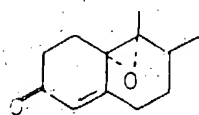


dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

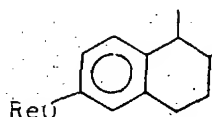
a) Soit A et B représentent le groupement :



b) Soit A et B représentent le groupement :

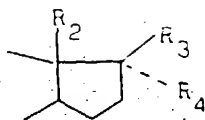


c) soit A et B représentent le groupement :



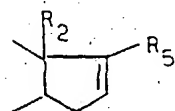
dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle, le cycle D ayant l'une des structures suivantes :

a) Soit D représente le groupement :

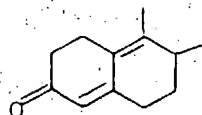


dans lequel l'un des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical hydroxyle éventuellement protégé ou acétal ou un radical alcoyle et l'autre des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

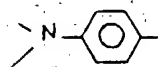
b) soit D représente le groupement :



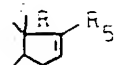
dans lequel  $R_5$  représente un radical aryle éventuellement substitué, ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases, et à l'exception du produit de formule I dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement :



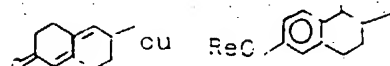
$R_1$  représente le radical



$R_2$  représente un radical méthyle,  $R_3$  représente un radical hydroxyle et  $R_4$  représente un radical phényle. Lorsque D représente le groupement



A et B représentent de préférence



Le radical  $R_1$  peut représenter un radical alkyle saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

Il s'agit alors de préférence du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthylbutyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthylheptyle ou n-décyle. Il peut s'agir également des radicaux vinyle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle ou isobutényle.

Les radicaux précités peuvent être substitués. Parmi les substituants possibles, on peut citer les radicaux

thioalkyle tels que thiométhyle ou thioéthyle. R<sub>1</sub> peut également être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes tels que fluor, chlore, brome, iode ou par les radicaux amino substitués tels que diméthylamino. R<sub>1</sub> peut également représenter un radical aryle ou aralkyle. Il s'agit alors de préférence du radical phényle ou benzyle. Ces radicaux aromatiques peuvent être substitués en ortho, méta ou para par un ou plusieurs radicaux alkyles renfermant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux alkoxy ayant préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, alkenyloxy tel que vinyloxy ou allyloxy, un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence chlore ou fluor, par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone tel que méthylthio, éthylthio, acyle tel que acétyle ou propionyle, de préférence en position para; bien entendu les radicaux aryle ou aralkyle peuvent être substitués par une combinaison de ces différents radicaux tels que par exemple 3-fluoro, 4-diméthylamino phényle.

R<sub>1</sub> peut également représenter un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué par les différents radicaux envisagés ci-dessus. On peut citer les radicaux thiényl, furyl, isothiényl, isofuryl, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, pyridinyle ou pipéridinyle et les hétérocycles connus de l'homme de métier.

R<sub>1</sub> peut également représenter un radical cycloalkyle tel que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, cycloalkényle tel que cyclobutényle ou cyclopropényle. R<sub>1</sub> représente également de préférence un radical comportant un noyau aryle substitué soit par une fonction amine éventuellement substituée par un ou deux radicaux alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, soit par un radical amino incorporé dans un hétérocycle comportant éventuellement un autre hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre, tel que les radicaux morpholino ou pipéridinyle.

Le radical aryle est alors de préférence le noyau phényle.

Comme substituant sur le noyau aryle, on peut également envisager un radical amino (substitué) alkyle, tel que le radical diméthylamino méthyle, diméthylamino éthyle, un radical amino (substitué) alkyloxy, tel que le radical diméthyl amino éthyloxy.

On peut également citer les radicaux comportant un atome de silicium tel que le radical triméthylsilyl phényle.

Les radicaux précédemment cités comportant un atome d'azote peuvent être oxydés.

De manière générale, on préfère les produits dans lesquels le substituant R<sub>1</sub> comporte un hétéroatome, de préférence l'azote ou le soufre.

Par alkyle, on entend particulièrement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, 2-méthylpentyle, 2,2-diméthylpentyle.

Lorsque R<sub>2</sub> comporte un substituant, il s'agit de préférence du substituant amino ou dialkylamino tel que diméthylamino.

Par acyle, on entend en particulier acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle.

L'expression "hydroxyle éventuellement protégé" désigne un groupement hydroxyle protégé par les groupements protecteurs classiques tels que les groupements acyle comme acétyle, chloroacétyle, trifluoroacétyle, les groupements tétrahydropyranylle, les groupements silylés tels que triméthylsilyle, tert-butyle diméthylsilyle.

L'expression "hydroxyle éventuellement acylé" désigne un radical hydroxyle acylé par l'un des radicaux désignés ci-dessus, par exemple le radical acétyle.

Par alcoyle, on entend plus particulièrement les radicaux dérivés des radicaux alkyles mentionnés ci-dessus et en particulier les radicaux méthoxyle, éthoxyle, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy.

L'expression aryle comprend en général les radicaux carbocycliques ou hétérocycliques.

Parmi les radicaux à 5 chaînons, on peut citer les radicaux thiényl, furyl, thiazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, triazolyle (1,2,3 ou 1,2,4), tétrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle.

Parmi les radicaux à 6 chaînons, on peut citer les radicaux phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle.

L'expression "éventuellement substitué" appliquée aux radicaux aryle comprend de préférence les radicaux suivants

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- alkyle tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle
- alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- amino, alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyl éthylamino, chacun des radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme oxydée,
- amino alkyle tel que aminométhyle ou aminoéthyle,
- dialkylaminoalkyle tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,
- dialkylaminoalkyloxy tel que diméthylamino éthyloxy,
- hydroxyle éventuellement acylé, par exemple acétoxy ou un radical de formule : 
$$\text{-O-C(=O)-(CH}_2\text{)}_n\text{CO}_2\text{H}$$

dans lequel n = 2 à 5 notamment,

- acyle tel que acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle,
- carboxy libre, estérifié tel que alkoxy carbonyle par exemple méthoxy carbonyle ou éthoxy carbonyle.

- cyano
- trifluorométhyle
- aryle tel que phényle, furyle, thienyle ou aralkyle tel que benzyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par des radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino alkyle ou dialkylamino indiqués ci-dessus.

Bien entendu, l'expression "éventuellement substitué" indique qu'un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, peuvent être présents.

Les substituants indiqués ci-dessus peuvent également être portés par le substituant  $R_1$  notamment lorsque celui-ci représente un radical aryle.

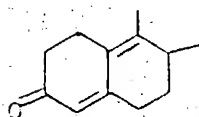
Selon la valeur des substituants portés par les radicaux  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ou  $R_5$  les produits de formule I peuvent former des sels avec les acides ou les bases : c'est ainsi que si l'un au moins des radicaux  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ou  $R_5$  comporte une fonction amino salifiable, les produits de formule I peuvent former des sels avec les acides. Il peut alors s'agir des sels, des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfonique tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfonique, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfonique et arylcarboxylique.

Par contre, si l'un au moins des radicaux  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ou  $R_5$  comporte une fonction carboxy, elle peut être salifiée par un reste de base. On peut alors citer un sel de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut aussi citer les sels des bases organiques suivantes, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

Parmi les valeurs du radical aryle qui peuvent être prises dans la liste donnée ci-dessus, on préfère le radical phényle éventuellement substitué. Parmi les substituants préférés du radical phényle, on peut citer les radicaux diméthylamino, méthylthio, méthoxy, acétyle et propionyle, les substituants sont de préférence en position para.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle A et B représentent le groupement :



La présente invention a notamment pour objet les produits de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_3$  représente un radical hydroxyle ou méthoxy et  $R_4$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

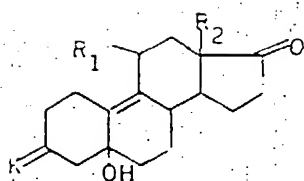
Parmi les valeurs du radical aryle qui peuvent être prises dans la liste donnée ci-dessus pour  $R_4$ , on préfère le radical phényle éventuellement substitué. Parmi les substituants préférés du radical phényle, on peut citer les radicaux méthylthio, méthoxy, diméthylamino, hydroxyle ou méthyle. Ces valeurs préférées de  $R_4$  peuvent également convenir pour la valeur  $R_5$ .

L'invention a spécialement pour objet, les produits décrits ci-après, dans la partie expérimentale et en particulier :

- la 11bêta,17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy estra-4,9-diène-3-one,
- la 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que :

- a) soit l'on soumet un produit de formule II :



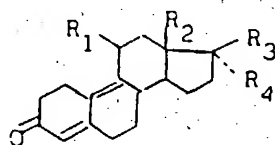
(II)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée ci-dessus et K représente un groupe cétonique protégé.

i) d'abord à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter  $R_3$  ou  $R_4$ .

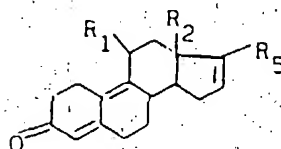
ii) puis éventuellement ou bien à une séparation des isomères obtenus ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17).

iii) puis éventuellement, dans un ordre quelconque, à l'action d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente  $R_3$  ou  $R_4$  et nécessairement à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir les produits de formules IA :



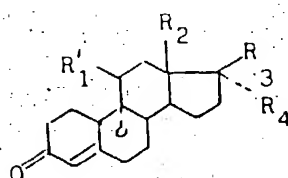
(IA)

et I'A



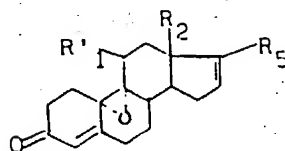
(I'A)

formules dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus, produit de formules IA ou I'A que, si désiré, l'on traite ou bien par un réactif d'oxydation pour obtenir respectivement le produit de formule IB :



(IB)

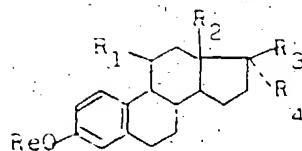
et I'B :



(I'B)

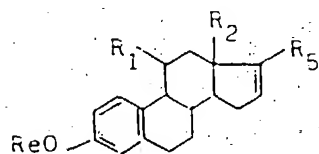
formules IB et I'B dans lesquelles  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_1$ , étant entendu toutefois que  $R_1'$  comporte un atome d'azote oxydé si  $R_1$  comporte un atome d'azote, produits de formules IB et I'B dans lesquelles le radical  $R_1'$  comporte un atome d'azote oxydé que si désiré l'on traite par un agent de réduction pour obtenir un produit de formule IB ou I'B dans laquelle  $R_1'$  comporte un atome d'azote non oxydé, ou bien l'on traite les produits de formules IA et I'A par un agent d'aromatisation puis éventuellement par un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir respectivement les produits de formule IC :





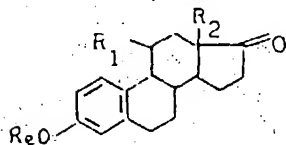
(IC)

et I'C



(I'C)

formules IC et I'C dans lesquelles Re, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus,  
b) soit l'on soumet un produit de formule III :



(III)

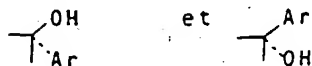
dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> puis éventuellement ou bien dans un ordre quelconque à une séparation des isomères obtenus et à l'action éventuelle d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17) et que si désiré l'on soumet les produits de formules IA, I'A, IB, I'B, IC et I'C à l'action d'une base ou d'un acide pour obtenir les sels correspondants.

Le groupement cétonique bloqué que représente C=K peut par exemple être un groupe cétal cyclique ou non cyclique, thiocétal, oxime ou méthyloxime.

L'organo métallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> est de préférence choisi parmi les magnésiens de formule : ArMgHal, les lithiens de formule : ArLi, formules dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un radical aryle éventuellement substitué.

Dans un mode préféré d'exécution du procédé, Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de brome. On opère de préférence en présence de chlorure de cérium avec lequel on fait agir le magnésien ou le lithien avant introduction des produits II ou III, le milieu réactionnel peut ensuite être soumis à un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique ou l'acide sulfurique.

Lors de la mise en oeuvre de cette étape, on obtient généralement un mélange de produits de formules :

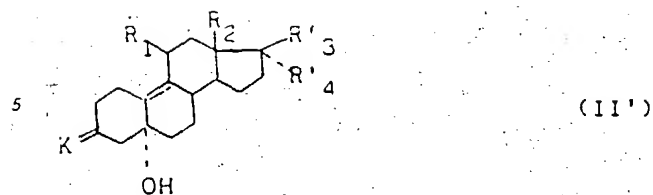


et

dans lesquelles Ar représente un radical aryle éventuellement substitué. On préfère obtenir de façon prépondérante ou exclusive, le produit de formule :

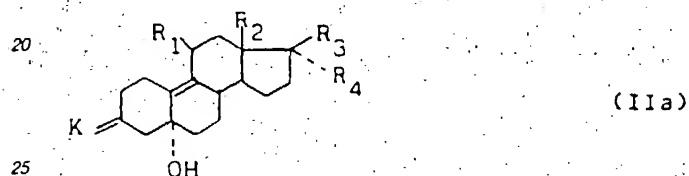


c'est-à-dire un produit de formule II'

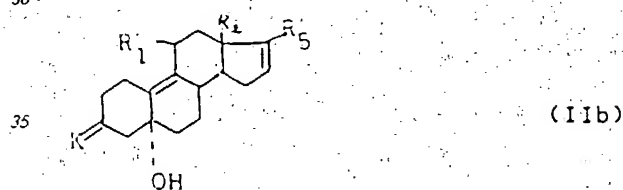


dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy et R<sub>4</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué. Pour obtenir ce produit, on soumet de préférence le mélange obtenu par action d'un organo métallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué sur un produit de formule II à l'action des techniques usuelles de cristallisation ou de chromatographie, de préférence la chromatographie.

La réaction de déshydratation en position 16(17) a pour but de transformer les produits de formule IIa :



en produits de formule IIb



formules dans lesquelles K, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus.

Cette réaction peut être effectuée très facilement dans certains cas et il a été constaté par exemple que ladite réaction de déshydratation peut intervenir lors de la chromatographie tendant à séparer les deux isomères en position 17.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé, l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène, mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique ou l'acide acétique.

L'éventuelle protection du radical hydroxyle est effectuée selon les méthodes usuelles. On utilise un dérivé d'un groupement protecteur indiqué ci-dessus, par exemple, un halogénure tel que le chlorure de triméthylsilyle.

L'alkylation est effectuée également selon les méthodes classiques. On utilise, par exemple, un halogénure ou un sulfate d'alkyle tel que l'iodure ou le sulfate de méthyle. On préfère l'halogénure.

L'acylation éventuelle est également effectuée selon les méthodes usuelles. On utilise, par exemple, un halogénure d'acyle tel que le chlorure d'acétyle ou un anhydride mixte ou symétrique tel que l'anhydride acétique.

La déshydratation totale ou partielle en position 16(17) peut également intervenir lors de la réaction de déshydratation en position 4(5) capable de libérer la fonction cétone effectuée sur les produits de formule IIa.

L'agent d'oxydation que l'on utilise pour transformer les produits de formules IA et l'A en produits de formules IB et l'B respectivement est de préférence un peracide comme l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide peracétique ou l'acide perphthalique. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical R<sub>1</sub> est oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyde est de préférence la triphénylphosphine et l'on peut opérer par exemple au sein de l'acide acétique.

L'agent d'aromatisation que l'on utilise de préférence pour transformer les produits de formules IA et l'A en produits de formules IB et l'B peut être choisi parmi les réactifs suivants :

- l'hydroxyde de palladium déposé sur magnésie, au sein d'un alcool inférieur tel que le méthanol ;
- un halogénure d'acyle, par exemple le bromure d'acétyle, éventuellement en mélange avec un anhydride d'acide tel que l'anhydride acétique, au sein d'un solvant comme par exemple le chlorure de méthylène. On traite ensuite par une base comme par exemple la soude, la potasse ou le bicarbonate de potassium.

L'alkylation et l'acylation éventuelles des produits de formules IC et l'C est réalisée de façon usuelle.

On opère par exemple à l'aide d'un halogénure ou d'un sulfate d'alkyle. On utilise de préférence l'iodure d'alkyle.

La réaction d'un organométallique sur le produit de formule III, la séparation et les réactions des isomères obtenus, d'action de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy effectuées sur le produit de formule I obtenu à partir des produits de formule III ainsi que la déshydratation subséquente sont effectuées dans les conditions indiquées ci-dessus.

L'éventuelle formation des sels avec les acides ou les bases est effectuée dans les conditions usuelles.

Il est évident que des variantes mineures de procédé font également partie du procédé revendiqué par la présente demande.

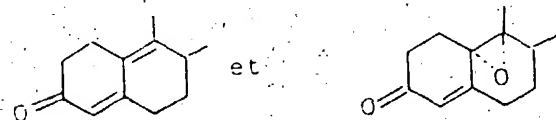
C'est ainsi, par exemple, que les réactions éventuelles de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle que peut représenter  $R_3$  ou  $R_4$  peuvent être effectuée sur les produits de formule IB ou IC lorsque, dans ces formules,  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical hydroxy. L'action d'un organo magnésien sur les produits de formule III conduit directement à des produits de formules IC. A partir de ces produits, il est évident qu'on peut éventuellement effectuer, dans un ordre quelconque une séparation des isomères et/ou une réaction de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que peut représenter  $R_3$  ou  $R_4$ .

Alternativement, on peut soumettre les produits de formules IC obtenus à une réaction de déshydratation en position 16(17) pour obtenir les produits de formules IC indiquées ci-dessus.

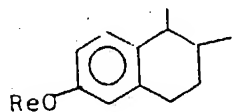
La réaction éventuelle de salification est effectuée sur les produits de formule I quelle que soit leur mode de préparation.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique ; ils possèdent, en particulier, des propriétés anti-prolifératives.

Contrairement aux produits de formule I dans lesquels les cycles A et B représentent les groupements :



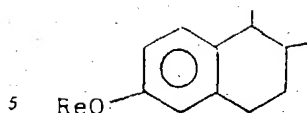
qui sont pratiquement dénuées de propriétés estrogéniques et/ou anti-estrogéniques, les produits de formule I dans lesquels les cycles A et B représentent le groupement :



peuvent présenter de telles propriétés estrogéniques et/ou anti-estrogéniques.

Ces propriétés rendent les produits de formule I utilisables dans le traitement des carcinomes hormono-dépendants, comme, par exemple, les carcinomes mammaires et ses métastases. Ces propriétés rendent les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables également utilisables dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.

Les propriétés estrogéniques et/ou anti-estrogéniques que peuvent également présenter les produits de formule I dans lesquels les cycles A et B représentent le groupement :



10 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables les rendent utilisables également dans le traitement des troubles liés à une hypofilliculinie, par exemple les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels ainsi que le traitement de la ménopause.

Les produits de formule I présentent également des activités progestomimétiques et principalement antiprogestomimétiques.

15 Ces produits de formule (I) possèdent également une activité glucocorticoïde et/ou antiglucocorticoïde comme le montrent les résultats des affinités sur récepteurs exposés ci-après.

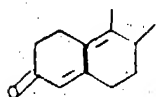
Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés comme contraceptifs ou abortifs ; ils peuvent aussi être utilisés contre les dérèglements hormonaux.

20 Certains produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être employés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

25 Les produits de formule (I) qui possèdent des propriétés antiglucocorticoïdes ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes, ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersecrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que l'immunodépression et l'insomnie.

30 L'invention a donc pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées.

35 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué ainsi que ceux dans laquelle A et B représentent le groupement



45 ainsi que ceux dans laquelle  $R_3$  représente un radical hydroxyle ou méthoxy et  $R_4$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicament, les produits de formule I décrits ci-après dans les exemples et spécialement :

- la 11bêta,17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy estra-4,9-dien-3-one,
- la 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-dien-3-one.

50 La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 1 mg à 1 g et de préférence de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

Les nouveaux produits de formule I et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits produits.

55 Les produits de formule I et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

60 Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

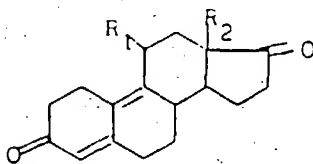
L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule I.

65 Les produits de formule II utilisés au départ du procédé de préparation des produits de formule I sont

connus ou peuvent être préparés par des méthodes usuelles.

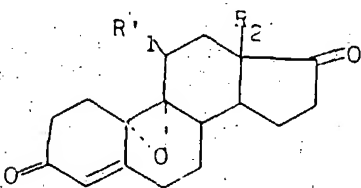
On trouve la description de tels produits par exemple dans le brevet européen EP 0 057 115. On trouvera également ci-après par exemple au stade A des exemples 1 et 7 des méthodes de préparation de tels produits.

Les produits de formule III peuvent être préparés à partir par exemple des produits de formule II. On trouvera une méthode de préparation des produits de formule III aux stades A et B de l'exemple 14. De manière générale, les produits de formule III sont préparés en soumettant les produits de formule II d'abord à une réaction de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone dans les conditions indiquées ci-dessus. On traite ensuite les produits de formule III' ainsi obtenus :



(III')

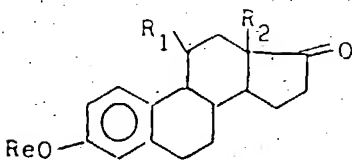
soit par un réactif d'oxydation pour obtenir un produit de formule III'' :



(III'')

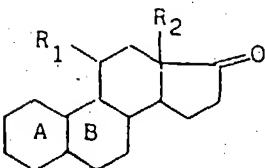
dans laquelle R<sub>1</sub> a la valeur indiquée ci-dessus puis éventuellement par un agent de réduction pour obtenir, dans les conditions indiquées ci-dessus, un produit de formule III''' dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical comportant un atome d'azote non oxydé.

soit par un agent d'aromatisation puis éventuellement par un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir un produit de formule III'''' :



(III''')

L'invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule générale III :



(III)

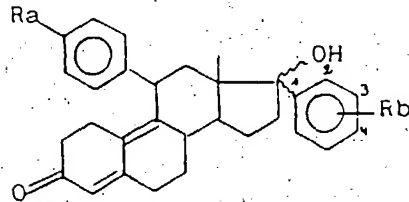
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A et B conservent la même signification que ci-dessus.

On préfère les produits de formule III dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical aryle, tel que phényle.

éventuellement substituée par les radicaux mentionnés ci-dessus.

En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants peuvent être obtenus dans le cadre de la présente invention.

1) Produits de formules :



Ra

COCH<sub>3</sub>

N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

SCH<sub>3</sub>

SCH<sub>3</sub>

N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

↓

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-

Rb

4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

4-COCH<sub>3</sub>

4-SCH<sub>3</sub>

3SCH<sub>3</sub>

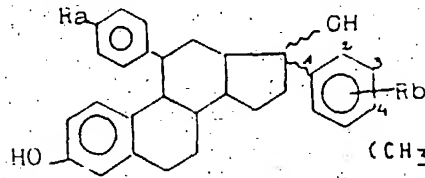
N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

↓

3-OH

4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

2) Produits de formules :



Ra

N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-

Rb

3-OH

3-OH

4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Les traits ondulés signifient que les radicaux OH et

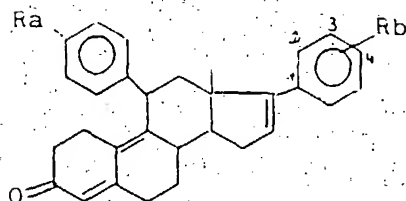


peuvent se trouver dans les 2 configurations possibles. On préfère les produits dans lesquels le substituant OH est en position bêta et le substituant



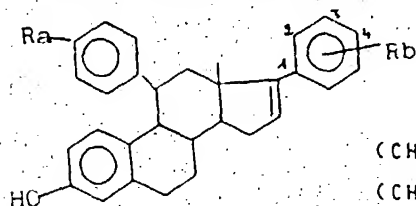
en position alpha

## 3) Produits de formules :



Ra	Rb	
COCH <sub>3</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5
N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-COCH <sub>3</sub>	
SCH <sub>3</sub>	4-SCH <sub>3</sub>	
SCH <sub>3</sub>	3-SCH <sub>3</sub>	10
N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
↓	↓	
O	O	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	3-OH	15
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	4-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

## 4) Produits de formules :



Ra	Rb	
N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-OH	25
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	3-OH	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

## Exemple 1 11bêta, 17alpha-bis(4-méthoxy phényl) 17 bêta-hydroxy estro-4,9-dièn-3-one

Stade A 3,3-(1,2 éthanediyl) acétal cyclique de 5 alpha -hydroxy 11 Bêta-(4-méthoxy phényl) estr-9-en-3,17-dione

On refroidit à -20°C, 78 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,77M de bromure de (4-méthoxy phényl) magnésium dans le tétrahydrofurane, introduit 600 mg de chlorure cuivreux anhydre, agite 15 minutes et ajoute en 30 minutes à -20°C, 6,6 g de 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 10alpha-époxy estr-9(11)en-3,17-dione en solution dans 66 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Après une heure à -20°C, on verse le mélange réactionnel sur 400 cm<sup>3</sup> de solution de chlorure d'ammonium et de glace. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et amène à sec. On dissout le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle bouillant, refroidit à 0-5°C, essore 5,5 g de produit que l'on dissout dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène bouillant, ajoute de l'éther isopropylique et isole 4,84 g de 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11bêta-(4-méthoxy phényl) estr-9-en-3,17-dione.

On amène à sec les liqueurs-mères de cristallisation, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 1,9 g de produit attendu. F = 130°C et 1,85 g du produit 17-céto obtenu ci-dessus.

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

OH : 3510 cm<sup>-1</sup> de type 5-OH

C=O : 1732 cm<sup>-1</sup>

: 1608 cm<sup>-1</sup> - 1580 cm<sup>-1</sup> - 1510 cm<sup>-1</sup>

# EP 0 305 242 A1

Stade B : 11bêta, 17alpha-bis(4-méthoxy phényl) 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

On dissout 547 mg de produit obtenu (5alpha, 17bêta-diol) au stade A dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite une heure à température ambiante.

On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau; essore le précipité formé, sèche à 60°C sous pression réduite. On chromatographie les 426 mg de produit obtenu sur silice, élue par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 360 mg de produit. F = 260°C.

On reprend ce dernier dans 8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute de l'éther isopropylique, concentre, essore et obtient 330 mg de produit attendu. F = 260°C.

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : 1645 cm<sup>-1</sup> - 1655 cm<sup>-1</sup>

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

aromatique + C=C conj : 1608 cm<sup>-1</sup> - 1600 cm<sup>-1</sup> - 1581 cm<sup>-1</sup> - 1510 cm<sup>-1</sup>

Exemple 2 : 11bêta, 17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 17 bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta, 17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/ estra-9-èn-3-one (A) et (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11bêta, 17-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 5alpha-hydroxy estra-9,16-dièn-3-one (B).

On sèche à 140°C sous pression réduite 3,7 g de chlorure de cerium pendant deux heures, refroidit sous atmosphère inerte anhydre; ajoute 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et agite pendant 2 heures à température ambiante. On refroidit à 0°C, ajoute 25 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,77 M de bromure de /4-(diméthyl amino) phényl/ magnésium dans le tétrahydrofurane, agite une heure à 0°C et introduit 2,26 g de 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 5alpha hydroxy estra-4,9 dièn- 3,17 dione dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre puis laisse revenir à température ambiante. Après une heure et demie, on verse le mélange réactionnel dans une solution de chlorure d'ammonium, ajoute de l'acétate d'éthyle, agite, filtre et extrait le filtrat à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (8-2) et isole après cristallisation dans l'éther 975 mg de produit attendu (A) F = 262°C.

On joint les fractions restantes de la chromatographie aux liqueurs-mères de cristallisation et chromatographie à nouveau. On recueille 470 mg de produit A et 655 mg de produit (B) F = 214-216°C.

Stade B : 11bêta, 17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 17 bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

On dissout 865 mg de produit A dans 8 cm<sup>3</sup> de méthanol et 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et laisse réagir pendant une heure à température ambiante. On alcalinise sous agitation par addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, sèche, concentre à sec et obtient 835 mg de produit brut.

Après recristallisation dans l'éther, puis dans le chlorure de méthylène et l'éther, on obtient le produit attendu fondant à 232°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH libre : 3600 cm<sup>-1</sup>

Bandes aromatiques : 1560 cm<sup>-1</sup> - 1518 cm<sup>-1</sup> - 1612 cm<sup>-1</sup> 3-céto : 1653 cm<sup>-1</sup>

Exemple 3 : 11bêta, 17-bis/4-(diméthylamino) phényl/ estra-4,9,16-trièn-3-one.

On dissout 540 mg de (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 11bêta, 17-bis/4-(diméthylamino) phényl/ 5 alpha-hydroxy estra-9,16-dièn-3-one (exemple 2, stade A, produit B) dans 8 cm<sup>3</sup> de méthanol avec 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après une heure à température ambiante, on alcalinise avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (9-1) et obtient 400 mg de produit attendu.

Spectre I.R.

diénone : 1653 cm<sup>-1</sup> - 1600 cm<sup>-1</sup> - 863 cm<sup>-1</sup>

diméthylaminophényle : 1611 cm<sup>-1</sup> et 1518 cm<sup>-1</sup>

Exemple 4 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(4-méthoxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17 bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-/4-méthoxyphényl/ estr-9-èn-3-one (produit A), et son isomère 17bêta-aryle (produit B).



On opère comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 12 cm<sup>3</sup> d'une solution 0.9 M de bromure de 4-méthoxy phényl magnésium dans le tétrahydrofuranne. On chromatographie sur silice le résidu d'extraction, élue par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2) et isole 980 mg de produit A F 209 °C après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique et 609 mg de produit B F 254 °C après recristallisation dans le méthanol.

Stade B: 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(4-méthoxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On dissout 1.54 g de produit A dans 35 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, laisse réagir pendant une heure et demie et verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau la phase organique, sèche et amène à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (9-1) puis (8-2) et obtient 1.38 g de produit attendu. F = 266 °C après recristallisation dans le mélange éther - éther isopropylique.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

C = O : 165 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques : 1611 cm<sup>-1</sup> - 1560 cm<sup>-1</sup> - 1517 cm<sup>-1</sup>

Exemple 5 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17-(4-méthoxy phényl) estra-4,9,16-trièn-3-one.

On dissout 680 mg de produit B obtenu à l'exemple 4 stade A dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après une heure et demie à température ambiante, on dilue à l'eau, alcalinise avec du bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau la phase organique, sèche et amène à sec et obtient un mélange de produit attendu et de produit 17alpha méthoxy 17bêta-(4-méthoxy phényl)

On dissout le résidu dans 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et laisse réagir pendant 3 heures. On ajoute de l'eau, du bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, sèche et obtient 603 mg de produit attendu.

$\alpha/\beta = +247^\circ$  (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C = O en 3 : 1654 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques : 1611 cm<sup>-1</sup> - 1569 cm<sup>-1</sup> - 1517 et 1510 cm<sup>-1</sup>

Exemple 6 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit A) et 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17-(4-hydroxy phényl) estra-4,9,16-trièn-3-one (produit B)

D'abord, on opère comme au stade A de l'exemple 2 en utilisant 20 cm<sup>3</sup> d'une solution 0.72M de bromure de 4-(2'-tétrahydropyranyloxy) phényl/ magnésium dans le tétrahydrofuranne. Ensuite, on verse le mélange réactionnel dans une solution glacée renfermant 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et concentre à sec. On dissout le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite une heure et demie puis verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On évapore à sec la phase organique, chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (8-2) et recueille 720 mg de produit B et 730 mg de produit A. On chromatographie à nouveau le produit B (720 mg) sur silice (éluant : benzène - acétate d'éthyle 7-3) et obtient 495 mg de produit B.

$\alpha/\beta = +240^\circ \pm 3^\circ$  (c = 1% dans CHCl<sub>3</sub>)

On chromatographie une nouvelle fois le produit A (730 mg) sur silice, élue par un mélange benzène acétate d'éthyle (6-4) et recueille 540 mg de produit A que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle puis dans l'isopropanol. On obtient 463 mg de produit A solvate. F = 208 °C.

$\alpha/\beta = +133^\circ$  (c = 1% dans CHCl<sub>3</sub>)

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3596 cm<sup>-1</sup> et associé

3-céto : 1651 cm<sup>-1</sup>

aromatiques : 1612 cm<sup>-1</sup> - 1594 cm<sup>-1</sup> - 1562 cm<sup>-1</sup>

Exemple 7 : 17alpha /4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 11bêta-/4-(méthylthio) phényl/ estr-9-én-3-one.

Stade A : 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11bêta-/4-(méthylthio) phényl/ estra-9(11)-én-3,17-dione.

On refroidit à -6 °C. 0,672 g de chlorure cuivrique, 0,212 g de chlorure de lithium, 165 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 16,5 g de 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5α,10α-époxy estra-9(11)-en-17-one et introduit goutte à goutte en une heure 15 minutes. 100 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,75M de bromure de [(4-méthylthio) phényl] n.agnesium et agite à -10 °C sous atmosphère inerte pendant encore une heure. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure d'ammonium, agite 10 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par un peu d'hexane, essore le produit cristallisé, lave à l'hexane, sèche et obtient 22,2 g de produit brut attendu F = 202 °C.

On purifie 2 g de celui-ci par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1) à 1°) de triéthylamine puis par cristallisation dans l'acétate d'éthyle et obtient 0,928 g de produit attendu F = 209 °C.

Stade B : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5α,17β-dihydroxy 17α- /4-(diméthylamino) phényl/ 11β-4-(méthylthio) phényl/ estr-9-én-3-one (produit A) (1,2-éthanediyl)-acétal cyclique de 5α,17α-dihydroxy 17β- /4-(diméthylamino) phényl/ 11β-4-(méthylthio) phényl/ estr-9-én-3-one (produit B).

On déshydrate à 150 °C sous pression de 1mmHg pendant deux heures 7,7 g de chlorure de cérium, ajoute en 10 minutes à 5 °C, 35 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,87M de bromure de [4-(diméthyl amino) phényl magnésium et agite cette suspension pendant une heure à 0-5 °C. On introduit 5 g de produit brut obtenu ci-dessus (F = 202 °C) en solution dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et laisse revenir à température ambiante. On ajoute, à nouveau, 12 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien et laisse une nuit à température ambiante.

On verse le mélange réactionnel dans 200 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 10-15% de chlorure d'ammonium, décante, lave à l'eau salée, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et amène à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue sous pression par un mélange : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (7-3) à 1% de triéthylamine et obtient 1,97 g de produit A (Rf. = 0,44) et 1,08 g de produit B (Rf. = 0,21).

Spectre I.R. CHCl<sub>3</sub> pour A et B

5-OH : 3510 cm<sup>-1</sup>

17-OH : 3598 cm<sup>-1</sup>

C=C : 1491 cm<sup>-1</sup>

C=C : 1611 - 1559 - 1520 cm<sup>-1</sup>

Stade C : 17α- /4-(diméthylamino) phényl/ 17β-hydroxy 11β-4-(méthylthio) phényl estra-4,9-dien-3-one

On dissout 1,94 g de produit A obtenu ci-dessus dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et agite 50 minutes. On verse le mélange dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et amène à sec.

On chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange : chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (8-2) et obtient 1,24 g de produit attendu. On dissout ce dernier dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute à chaud de l'éther isopropylique, concentre, glace, essore et obtient 1,055 g de produit attendu cristallise F = 236 °C

[α]<sub>D</sub> = +75 ± 1,5 (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

Exemple 8 : 17β-4-(diméthylamino) phényl/ 17α-hydroxy 11β-4-(méthylthio) phényl/estra-4,9-dien-3-one (produit A) 17- /4-(diméthylamino) phényl/ 11β-4-(méthylthio) phényl/estra-4,9,16-trien-3-one (produit B).

On dissout 1,03 g de (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5α,17α-dihydroxy 17β-4-(diméthylamino) phényl/ 11β-4-(méthylthio) phényl/ estr-9-én-3-one obtenu à l'exemple 7 stade B, dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane puis ajoute 5,4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, agite 30 minutes et verse le mélange sur 20 cm<sup>3</sup> d'une solution de bicarbonate de sodium.

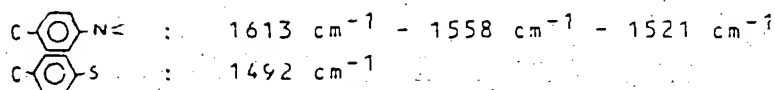
On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et amène à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle (7-3) à 1° de triéthylamine et obtient 470 mg de produit B et 115 mg de produit A.

On dissout ce dernier dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, concentre, glace, essore et obtient 95 mg de produit A. F = 222 °C.

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>) de A

OH libre : 3597 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1652 cm<sup>-1</sup>



## Produit B

 $\alpha_D^{20} = +178,5^\circ \pm 2,5 \quad (c = 1\% \text{ CHCl}_3)$ 

Exemple 9 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17 alpha (4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-hydroxy 17bêta (4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B) et 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-méthoxy 17bêta-(4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit C).

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-(4-méthyl phényl) estra-9-ène-3-one et son isomère 17bêta-(4-méthyl phényl).

## Préparation du magnésien.

On chauffe à 50°C. 1,45 g de tournures de magnésium, 2 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant 8,5 g de parabromotoluène dans 44 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Après amorçage de la réaction, on ajoute en une heure le reste de la solution puis agite encore 45 minutes à 50°C et obtient une solution du magnésien attendu titrant 0,89N.

## Condensation.

On opère comme au stade A de l'exemple 2 en utilisant 18 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus.

On verse le mélange réactionnel dans une solution glacée d'acide acétique à 4% d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau la phase organique, filtre un insoluble, sèche sous pression réduite et obtient 451 mg du produit 17bêta-(4-méthyl phényl) F = 305°C

On sèche le filtrat, évapore à sec et obtient 1,8 g du mélange des produits 17alpha et 17bêta-(4-méthylphényl) attendu.

Stade B : 11bêta-/4-(diméthylamino)phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit A), 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-hydroxy 17bêta-(4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B) et 11bêta-/4-(diméthylamino)phényl/ 17alpha-méthoxy 17bêta-(4-méthyl phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit C).

1) On dissout 1,8 g du mélange obtenu au stade A dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant deux heures sous atmosphère inerte et verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche la phase organique et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, en éluant par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (9-1) et sépare 195 mg de produit C et 672 mg de produit A.

On recristallise le produit A dans un mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique et obtient 550 mg de produit A cristallisé F = 262°C.

 $\alpha_D^{20} = +167^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 1\% \text{ CHCl}_3)$ 

2) On dissout 445 mg des 451 mg de produit 17bêta-(4-méthyl phényl) obtenus ci-dessus au stade A dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite une heure à température ambiante et verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et amène à sec. On chromatographie sur silice le résidu en éluant par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (8-2) et sépare 130 mg de produit C et 220 mg de produit B. On recristallise ce dernier dans un mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique puis dans un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (1-1) et obtient 146 mg de produit B cristallisé F = 304°C.

On cristallise les 195 mg et 130 mg de produit C obtenus ci-dessus dans un mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique et obtient 227 mg de produit C cristallisé. F = 238°C.

Exemple 10 : 11bêta-/4-(diméthylamino)phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(2-hydroxyphényl) estra 4,9-diène 3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-hydroxy 17bêta-(2-hydroxy phényl) estra 4,9-diène-3-one (produit B).

Stade A : (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-(2-hydroxy phényl) estr-9-en-3-one et son isomère 17bêta-(2-hydroxy phényl)

#### 5 Préparation du magnésien

On opère comme à l'exemple 9 à partir de 12,9 g de l'éther tétrahydropyranylique du 2-bromophénol en chauffant à 55 -60 °C et obtient la solution du magnésien attendu titrant 0,67N.

#### 10 Condensation

On opère comme à l'exemple 2 stade A en utilisant 40 cm<sup>3</sup> de la solution préparée ci-dessus en chauffant à 40 °C pendant 5 heures.

Après extraction, évaporation du solvant, on chromatographie le résidu sur silice, élue par le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle (1-1) et obtient 973 mg de composé 17 alpha-(2-hydroxyphényl) et 595 mg d'un mélange contenant l'isomère 17bêta-(2-hydroxy phényl) et le 17bêta/(2-tétrahydropyranyloxy) phényl/ correspondant.

On recristallise les 973 mg de produit 17alpha-(2-hydroxyphényl) dans le mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique et obtient 758 mg de produit cristallisé F = 287 °C.

20 Stade B : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(2-hydroxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit A), 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-hydroxy 17bêta-(2-hydroxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit B).

25 1) On dissout 1,27 g du produit 17 alpha-(2-hydroxyphényl) obtenu comme ci-dessus dans 13 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 6,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, laisse à température ambiante pendant 45 minutes puis verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle (6-4) et isole 847 mg de produit A attendu.

30 Après cristallisation dans le mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique, on obtient 780 mg de produit A fondant à 266 °C.

$\alpha/\alpha_D = + 185 \pm 2,5$  (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

35 2) On dissout 170 mg du mélange obtenu au stade A dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et laisse en contact pendant une heure. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre à sec. On recristallise le résidu dans un mélange chloroforme - éther isopropylique puis chloroforme - méthanol et obtient 105 mg de produit B. F = 275 °C.

$\alpha/\alpha_D = + 112 \pm 2,5$  (c = 0,46% CHCl<sub>3</sub>)

40 Exemple 11 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(2-méthoxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit A), 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-hydroxy 17bêta-(2-méthoxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit B).

45 Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino)phényl/ 17alpha-(2-méthoxy phényl) estr-9-én-3-one et (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17alpha-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-(2-méthoxyphényl) estr-9-én-3-one.

50 On opère comme à l'exemple 4 stade A à partir de 25 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,8N de bromure de (2-méthoxyphényl) magnésium. Après chromatographie sur silice du résidu d'extraction en éluant par du cyclohexane puis par un mélange acétate d'éthyle - cyclohexane (6-4) on recueille 806 mg de produit 17alpha-(2-méthoxy phényl) et 1,44 g de l'isomère 17bêta-(2-méthoxy phényl).

On recristallise les 806 mg dans le mélange chlorure de méthylène - éther isopropylique et obtient 738 mg de produit pur. F = 242-244 °C.

55 Stade B : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(2-méthoxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-hydroxy 17bêta-(2-méthoxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one (produit B).

60 1) On dissout 588 mg de produit 17alpha-(2-méthoxyphényl) obtenu au stade A dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 3,15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et maintient à température ambiante pendant 45 minutes.

65 On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (4-6) et obtient 390 mg de produit A. On dissout ce

dernier dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle au reflux, filtre, concentre sous pression réduite, refroidit, essore et obtient 297 mg de produit A.  $F = 264^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +198 \pm 3$  ( $c = 1\%$  CHCl<sub>3</sub>)

2) On opère comme ci-dessus en utilisant 1,4 g de produit 17bêta-(2-méthoxy phényl) obtenu au stade A (éluant de chromatographie cyclohexane - acétate d'éthyle 1-1) et obtient 732 mg de produit B après recristallisation dans l'acétate d'éthyle  $F = 222^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +163^\circ \pm 2,5$  ( $c = 1\%$  CHCl<sub>3</sub>)

Exemple 12 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-hydroxy 17bêta-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B).

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-(3-méthoxyphényl) estr-9-èn-3-one et (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17alpha-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-(3-méthoxy phényl) estr-9-èn-3-one.

On opère comme à l'exemple 11 à partir de 9,44 g debromure de (3-méthoxy phényl) magnésium et obtient 600 mg de produit 17alpha-/3-méthoxy phényl).  $F = 220^\circ\text{C}$  et 1,104 g de l'isomère 17bêta-(3-méthoxy phényl).  $F = 252^\circ\text{C}$ .

Stade B : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-hydroxy 17bêta-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B).

1) On opère comme au stade B<sub>1</sub> de l'exemple 11 en utilisant 594 mg du produit 17alpha-(3-méthoxy phényl) obtenu ci-dessus et obtient 337 mg de produit A.  $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ \pm 2$  ( $c = 0,9\%$  CHCl<sub>3</sub>)

2) On opère comme au stade B<sub>2</sub> de l'exemple 11 en utilisant 1,21 g du produit 17bêta-(3-méthoxy phényl) obtenu au stade A, chromatographie le résidu d'extraction sur silice en éluant avec un mélange hexane - acétate d'éthyle (1-1), recristallise dans l'acétate d'éthyle et obtient 698 mg de produit B.  $F = 262^\circ\text{C}$ .

Exemple 13 : 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy 17alpha-(3-hydroxyphényl) estra-4,9-diène-3-one (produit A) 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-hydroxy 17bêta-(3-hydroxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B).

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/17alpha-/3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy)phényl/ estr-9-èn-3-one et (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17alpha-dihydroxy 11bêta-/4-(diméthylamino)phényl/ 17bêta-/3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) phényl/ estra-9-èn-3-one.

On opère comme à l'exemple 10 à partir de 12,9 g d'éther tétrahydropyrannyle de 3-bromophenol.

On chromatographie sur silice le résidu sec obtenu après extraction en éluant par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle - triéthylamine (80-20-1) et obtient 830 mg de produit 17alpha-arylé et 1,55 g de 17bêta-arylé qui, recristallisé dans l'acétate d'éthyle, fond à  $224^\circ\text{C}$ .

Spectre IR sur 17alpha aryle (CHCl<sub>3</sub>)

OH en 17 :  $3604\text{ cm}^{-1}$

OH en 5 :  $3510\text{ cm}^{-1}$

Aromatiques  $1610\text{ cm}^{-1}$  -  $1517\text{ cm}^{-1}$  -  $1562\text{ cm}^{-1}$  -  $1580\text{ cm}^{-1}$

Stade B : 11bêta-/4-diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-hydroxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produits A) 11bêta-/4-diméthylamino) phényl/ 17 alpha-hydroxy 17bêta-(3-hydroxy phényl) estra-4,9-diène-3-one (produit B)

On dissout 890 mg de produit 17alpha-arylé obtenu au stade A, dans 9 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, ajoute 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et agite une heure et demie à température ambiante.

On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 1-1 et obtient 554 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = +138^\circ \pm 2$  ( $c = 1\%$  CHCl<sub>3</sub>)

On opère comme ci-dessus avec 800 mg de produit 17bêta-arylé obtenu au stade A, 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et recristallise le résidu d'extraction dans un mélange méthanol - acétate d'éthyle. On obtient 500 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = +163^\circ \pm 3$  ( $c = 0,33\%$  CHCl<sub>3</sub>)

Exemple 14 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-phényl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17bêta-diol et son isomère 17bêta-phényl.

5 Stade A 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/estra-4,9-diène 3,17-dione.

On agite à température ambiante pendant une heure, 1 g de 3,3-(1,2-éthanediyl)acétal cyclique de 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 5alpha-hydroxy estr-9-èn-17-one, 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.

10 On neutralise le mélange par de la triéthylamine puis concentre à faible volume. On extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, évapore à sec le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène - acétone 95-5 et recueille 588 mg de produit attendu. Celui-ci est repris dans 2 cm<sup>3</sup> d'éther. On sépare ainsi 510 mg de produit. F = 166°C.

15 Stade B 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 3-hydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-17-one

On dissout 8,9 g du produit obtenu comme précédemment dans 225 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 8,9 g d'hydroxyde de palladium sur magnésie et porte au reflux pendant une heure. On filtre, évapore à sec le filtrat, chromatographie sur silice le résidu en éluant par un mélange éther - acétate d'éthyle (1-1) + 1% de triéthylamine. On recueille 8,9 g de résine que l'on cristallise dans un mélange acétate d'éthyle - éther isopropylique et isole 5,1 g de produit attendu. F = 256°C.

Stade C 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-phényl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17bêta-diol et son isomère 17bêta-phényl

#### Préparation du magnésien

A 1,45 g de tournures de magnésium, on ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'une solution de 5,25 cm<sup>3</sup> de bromobenzène dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On chauffe à 50°C et après amorçage de la réaction, introduit, goutte à goutte, le reste de la solution de bromobenzène en 45 minutes de façon à maintenir la température à 60°C. On agite encore pendant 30 minutes à 60°C. La solution obtenue titre 0,9N.

#### Condensation

35 On chauffe à 140°C sous pression réduite pendant 2 heures 2 g de chlorure de cérium hydraté.

On ajoute à température ambiante 6 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et agite 2 heures. On refroidit à 0°C puis ajoute 10 cm<sup>3</sup> de la solution préparée ci-dessus. On agite deux heures à 0°C et introduit 700 mg de produit obtenu au stade B en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et agite une heure à 0°C sous atmosphère inerte. On verse alors dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle.

40 On lave à l'eau la phase organique, sèche, évapore à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par le chlorure de méthylène, ajoute de l'éther isopropylique puis isole 540 mg de produit pur que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir 266 mg de 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17alpha-phényl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17bêta-diol. F = 277°C.

45 On chromatographie sur silice les liqueurs-mères de cristallisation en éluant par un mélange toluène - acétate d'éthyle (8-2) et obtient 80 mg de 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-phényl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17alpha-diol que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle/éther isopropylique. On isole 73 mg de cristaux. F 120°C.

Isomère alpha-phényl

[α]<sub>D</sub> = -286° ± 3,5° (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

50 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3597 cm<sup>-1</sup>

Aromatique : 1615 cm<sup>-1</sup> - 1580 cm<sup>-1</sup> - 1559 cm<sup>-1</sup> - 1520 cm<sup>-1</sup> - 1500 cm<sup>-1</sup>

Isomère bêta-phényl

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

55 OH : 3599 cm<sup>-1</sup>

Aromatique : 1614 cm<sup>-1</sup> - 1583 cm<sup>-1</sup> - 1560 cm<sup>-1</sup> - 1520 cm<sup>-1</sup> - 1498 cm<sup>-1</sup>

Exemple 15 11bêta,17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/estra-1,3,5(10)-trièn-3,17bêta-diol.

60 On opère comme à l'exemple 14, stade C, en utilisant 33 cm<sup>3</sup> d'une solution 1N de bromure de 4-(diméthylamino) phényl magnésium, 2 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 14 dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et on agite une heure à +3°C. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium.

65 D'une part, on essore un insoluble que l'on reprend par un mélange chlorure de méthylène - éthanol 1-1, chauffe au reflux, essore et recueille 1,57 g de produit attendu. F = 206°C.

D'autre part, on extrait le filtrat à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec la phase organique, chromatographie sur silice le résidu en éluant par un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (9-1) et obtient 420 mg de produit attendu.

On recristallise les deux lots de produit dans un mélange éthanol - chloroforme et obtient 1,8 g de produit  $F = 208^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -31,4 \pm 4$  ( $c = 1\%$  pyridine).

Exemple 16 : 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(4-hydroxyphényl) estra-1,3,5 (10)-trièn-3,17bêta-diol.

Stade A : 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-4-tétrahydro 2H-2-pyranyloxy phényl] estra-1,3,5 (10)-trièn-3,17bêta-diol.

Préparation du magnésien :

On opère comme indiqué à l'exemple 9 à partir de 8,3 g de 4-[2'-RS-tétrahydropyranyloxy] 1-bromobenzène et 1 g de magnésien. On obtient la solution attendue titrant 0,85 N.

Condensation :

On opère comme au stade A de l'exemple 2 en utilisant 2,5 g de chlorure de cérium dans 12 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 18 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus, et 0,97 g de produit obtenu comme au stade B de l'exemple 14. On obtient après concentration 5 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : éther de pétrole Eb : 40°-70°C-acétate d'éthyle 7-3). On recueille 0,332 g de produit attendu.

Stade B : 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(4-hydro xyphényl) estra 1,3,5 (10)-trièn-3,17bêta-diol.

On opère comme au stade B de l'exemple 2 à partir de 0,307 g de produit obtenu au stade A dans 6 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 0,205 g de produit attendu ( $F > 360^\circ\text{C}$ ) que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éthanol (1-1).  $[\alpha]_D^{20} = 323,5 \pm 3,5$  ( $c = 1\%$  pyridine).

Analyse :  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_3$  : 483,65

Calculé : C% 79,47 H% 7,71 N% 2,89

Trouvé : 79,3 7,9 2,8

Exemple 17 : 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17-(4-hydroxyphényl) estra 1,3,5 (10), 16-tétraèn-3-ol.

On opère comme au stade B de l'exemple 2 en utilisant 0,15 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 16 dans 3 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,31 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 12N. On obtient 0,166 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : éther de pétrole Eb, 40°-70°C-acétate d'éthyle 1-1).

Analyse sur produit séché à 150°C :  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  : 465,65

Calculé : C% 82,54 H% 7,57 N% 3,00

Trouvé : 81,4 7,6 2,9

Exemple 18 : 11bêta-[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha (4-hydroxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta-[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényl] 17alpha-[4-(tétrahydro2H-2-pyranyloxy) phényl] estr-9-èn-3-one et (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17alpha-dihydroxy 11bêta-[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényl]

EP 0 305 242 A1

17 $\beta$ -[4-(1-tetrahydro-2H-2-pyran-2-yl)oxy] phényl] estr-9- $\eta$ -3-one

On opère comme au stade A de l'exemple 2 en utilisant au départ 7,74 g de chlorure de cérium dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 30 cm<sup>3</sup> de la solution de bromure de [4-(1-tetrahydro-2H-2-pyran-2-yl)oxy phényl] de magnésium préparée comme à l'exemple 16 puis 2,05 g de (1,2-éthanedithiol) acétal cyclique de 5 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy] phényl] estr-9- $\eta$ -3,17-dione préparée à l'exemple 13 du brevet européen 0 097 572. On obtient 8,2 g de produit attendu sous forme de mélange que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle à 40% de triéthylamine), on récupère, 1,03 g du composé 17 $\alpha$ -hydroxy. Après chromatographie sur silice du résidu (éluant : méthanol-solution aqueuse d'acétate d'ammonium (0,05M) 8-2), on recueille 1,34 g du composé 17 $\beta$ -hydroxy.

Stade B : 11 $\beta$ -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy] phényl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(4-hydroxyphényl) estra-4,9-di $\eta$ -3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 2 en utilisant au départ 1,25 g du composé 17 $\beta$ -hydroxy obtenu au stade précédent dans 13 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,95 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 0,968 g de produit brut que l'on purifie par cristallisation dans le méthanol. F = 160°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +87°  $\pm$  1,5° (c = 1% chloroforme).

Analyse sur produit séché à 120°C : C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 527,71  
Calculé : C% 77,38 H% 7,83 N% 2,65  
Trouvé : 77,3 7,6 2,6

Exemple 19 : 11 $\beta$ -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy] phényl] 17-(4-hydroxyphényl) estra-4,9,16-tri $\eta$ -3-one.

METHODE A

On dissout 0,629 g du composé 17 $\alpha$ -hydroxy obtenu au stade A de l'exemple 18 dans 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et agite 30 minutes. On verse le mélange dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous pression réduite à 40°C. Après chromatographie sur silice (éluant : méthanol-solution aqueuse d'acétate d'éthyle (0,05M) 95-5), on obtient 0,277 g de produit attendu.

METHODE B

On chauffe 1 heure et demie à 50°C sous atmosphère inerte 0,422 g du composé obtenu au stade B de l'exemple 18 dans 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en présence de 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, refroidit à température ambiante, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous pression réduite à 40°C. On obtient 0,392 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : éthanol-solution aqueuse d'acétate d'ammonium (0,05M) 7-3).  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +190°  $\pm$  3° (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

Analyse sur produit séché à 150°C : C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : 509,69  
Calculé : C% 80,1 H% 7,7 N% 2,75  
Trouvé : 79,7 7,8 2,6

Exemple 20 : 11 $\beta$ -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy] phényl] 17 $\alpha$ -(4-hydroxyphényl) estra-1,3,5 (10)-tri $\eta$ -3,17 $\beta$ -diol.

On opère comme au stade A de l'exemple 2 en utilisant au départ 8,9 g de chlorure de cérium dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 30 cm<sup>3</sup> de solution de bromure de triméthyl silyloxy phényl magnésium 0,8N dans le tétrahydrofurane et 2,36 g de 11 $\beta$ -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy] phényl] 3-hydroxy estra-1,3,5 (10)-tri $\eta$ -17-one préparé comme indiqué dans le brevet européen 0 097 572. On obtient 8,25 g de produit dont



## EP 0 305 242 A1

la fonction phénol en 17 alpha est protégée par un radical triméthylsilyl. On dissout 3,3 g de ce produit dans 22 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 4,35 g de silice, agite 3 heures à température ambiante, ajoute 1,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, filtre et élimine le solvant sous pression réduite à 40 °C. On obtient 2,638 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque 90:10:0,5) puis recristallise dans le méthanol. F = 308 °C.  
 $[\alpha]_D^{25} = -131 \pm 2,5$  (c = 0,25% éthanol).

Analyse sur produit séché à 130 °C :  $C_{34}H_{41}NO_4 = 527,31$

Calculé : C% 77,38 H% 7,83 N% 2,65

Trouvé : 77,4 7,9 2,6

Exemple 21 : 11bêta-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl] 17-(4-hydroxyphényl) estrā-1,3,5 (10),16-tetraēn-3-ol.

On opère comme à l'exemple 2 stade B en utilisant 0,353 g du produit préparé à l'exemple 20 dans 7,5 cm<sup>3</sup> de méthanol, 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 7,85 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 0,356 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : méthanol-solution aqueuse d'acétate d'ammonium (0,05M) 9-1 puis chlorure de méthylène-méthanol-hydroxyde de sodium 90-10-0,5).  
 $[\alpha]_D^{25} = -135 \pm 2,5$  (c = 1% éthanol).

Analyse sur produit séché à 150 °C :  $C_{34}H_{39}NO_3$

Calculé : C% 80,1 H% 7,7 N% 2,75

Trouvé : 79,8 7,7 2,6

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

1. Activité anti-proliférative des produits sur la croissance de cellules tumorales mammaires MCF-7.

### Description du test

#### a) culture cellulaire

Les lignées MCF-7 sont maintenues en culture en milieu SVF (1) à 37 °C en atmosphère humide contenant 5% de CO<sub>2</sub>. Les cellules à subconfluence sont récoltées par trypsination (trypsine 0,05%, EDTA 0,02 %) puis rincées par centrifugation douce. Un échantillon des cellules en suspension est compté sur cellule de Malassez.

#### b) étude de la croissance

Les cellules resuspendues dans le milieu SVF sontensemencées à raison de 30 000 cellules par puits dans des plaques multipuits (24 puits de 2,5 cm<sup>2</sup>). Vingt-quatre heures après l'ensemencement (J0), le produit à tester est ajouté au milieu en solution éthanolique (concentration finale en éthanol : 0,1%), à la concentration de 10<sup>-6</sup>M, les puits contrôles recevant la même concentration en éthanol. Les milieux sont renouvelés toutes les 48 heures. En fin d'expérience (J6), le milieu est aspiré et les cellules sont immédiatement fixées par 150 µl de méthanol afin de doser l'ADN.

L'activité anti-proliférative des produits est évaluée par les capacité à inhiber l'augmentation d'ADN.

#### c) Dosage de l'ADN

L'ADN est dosé par une méthode fluorimétrique utilisant le DABA (acide 3,5 diaminobenzoïque) (2) 150 µl de DABA est ajouté dans chaque puits : les plaques sont alors incubées 45 mn à 56 °C, puis 1,5 ml d'HCl 1N est ajouté. La fluorescence est mesurée à l'aide d'un fluorimètre (longueur excitatrice : 400 nm, longueur d'onde

d'émission : 500 nm).

La quantité d'ADN par puits est évaluée par rapport à une gamme étalon obtenue en traitant dans les mêmes conditions un standard d'ADN de thymus de veau.

## 5 Résultats :

La concentration en nM qui inhibe de 50% la croissance des cellules MCF<sub>7</sub> (CI<sub>50</sub>) a été déterminée de la manière indiquée ci-dessus pour les produits des exemples 2, 3, 4, 5 et 6. On a obtenu les résultats suivants :

Produit de l'exemple 2 : CI<sub>50</sub> = 500 nM

10 Produit de l'exemple 3 : CI<sub>50</sub> = 800 nM

Produit de l'exemple 4 : CI<sub>50</sub> = 400 nM

Produit de l'exemple 5 : CI<sub>50</sub> = 1000 nM

Produit de l'exemple 6 : CI<sub>50</sub> = 50 nM

15 (produit A)

Produit de l'exemple 6 : CI<sub>50</sub> = 50 nM

(produit B)

20 (1) Le milieu de culture serum de veau foetal (SVF) est préparé comme suit :

Milieu MEM (minimal Essential Medium) auquel sont ajoutés :

- acides aminés non essentiels (GIBCO),

- pénicilline (100U/ml, streptomycine 0,1 mg/ml),

- fungizone 0,1%,

25 - insuline (50 ng/ml),

- serum de veau foetal (10% concentration finale) débarrassé de stéroïdes endogènes.

(2) Puzas et Goddman, Analytical Biochemistry, Vol.86, p. 50, (1978).

## 2) Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux :

30

### Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 g d'estradiol, 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un Potter téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps t, avec une concentration constante (T) de produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor 4,9-pregnadien-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2500.10<sup>-9</sup>M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

### Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7,4 à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2500.10<sup>-9</sup>M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

### Calcul de l'affinité relative de liaison :

55

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

60 On détermine la droite d'équation :

$$I_{50} = \left( \frac{B}{T} \right)_{\max} + \frac{B}{T} \min. / 2$$

$\frac{B}{T} \max.$  = pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \min.$  = pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration

65 (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10<sup>-9</sup>M).

# EP 0 305 242 A1

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$$

Les résultats obtenus sont les suivants

Temps d'incubation à 0°C	Progestogène		Glucocorticoïde	
	2H	24H	2H	24H
Produits des exemples				
1	48	259	94	68
2	32	183	61	58
4	51	264	65	69
6	33	35	133	97
7	32	150	71	57
9	22	110	39	40
10	47	189	106	112
11	38	230	56	45
(produit A)				
11	12	49	47	40
(produit B)				
12	24	131	90	76
(produit A)				
13	34	122	153	145
(produit A)				
13	1,9	1,7	76	63
(produit B)				
14	5	67	98	129

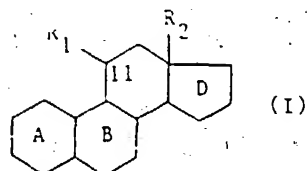
## Conclusion

Les produits étudiés, particulièrement les produits des exemples 1 et 4 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène.

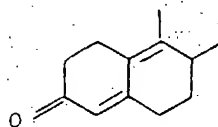
Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter des activités agonistes ou antagonistes, des glucocorticoïdes et des progestogènes.

## Revendications

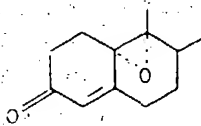
1) Les produits de formule générale I :



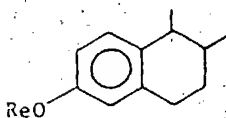
dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :



b) soit A et B représentent le groupement



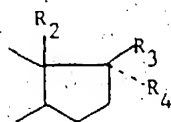
c) soit A et B représentent le groupement



dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle,

le cycle D ayant l'une des structures suivantes :

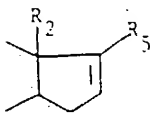
a) Soit D représente le groupement :



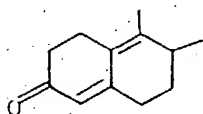
dans lequel l'un des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical hydroxyle éventuellement protégé ou acylé

ou un radical alcoyle et l'autre des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical acyle éventuellement substitué.

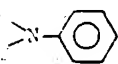
b) Soit D représente le groupement :



dans lequel  $R_5$  représente un radical aryle éventuellement substitué ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases et à l'exception du produit de formule I dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement



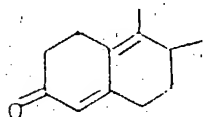
$R_1$  représente le radical :



$R_2$  représente un radical méthyle,  $R_3$  représente un radical hydroxyle et  $R_4$  représente un radical phényle.

2) Les produits de formule générale I telle que définie à la revendication 1 dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

3) Les produits de formule générale I telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle A et B représentent le groupement :



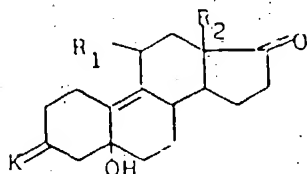
4) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle  $R_3$  représente un radical hydroxyle ou méthoxy et  $R_4$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

5) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 1 à 4, répondant aux formules suivantes :

- la 11bêta,17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy-estra-4,9-diène-3-one.
- la 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one.

6) Procédé de préparation des produits de formule générale I tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet un produit de formule II :



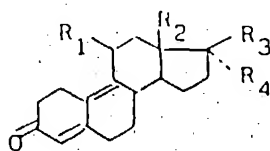
II

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1 et K représente un groupe cétonique protégé.

i) d'abord à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub>

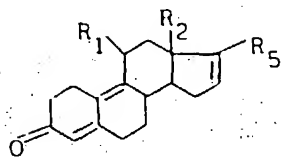
ii) puis éventuellement ou bien à une séparation des isomères obtenus ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17)

iii) puis éventuellement, dans un ordre quelconque, à l'action d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle que représente R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> et nécessairement à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir les produits de formules IA



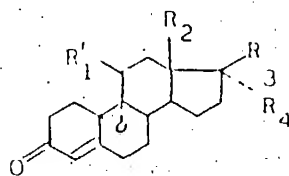
IA

et I'A



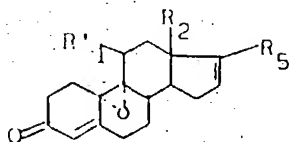
I'A

formules dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1 et produits de formules IA ou I'A que si désiré l'on traite ou bien par un réactif d'oxydation, pour obtenir respectivement un produit de formule IB :



IB

et I'B :

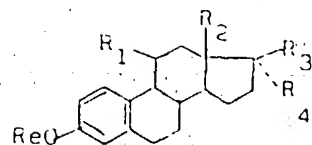


I'B

formules IB et I'B dans lesquelles R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée à la revendication et R'<sub>1</sub> a la signification indiquée à la revendication 1 pour R<sub>1</sub> étant entendu toutefois que R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé si R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote, produits de formules IB et I'B dans lesquelles le radical R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé que si désiré l'on traite par un agent de réduction pour obtenir un produit de formule IB ou I'B dans laquelle R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote non oxydé.

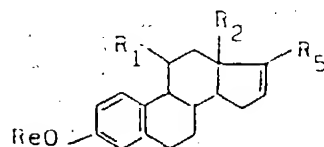
ou bien l'on traite les produits de formules IA et I'A par un agent d'aromatisation puis éventuellement par un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir respectivement les produits de formule IC :

et I'C



IC

5



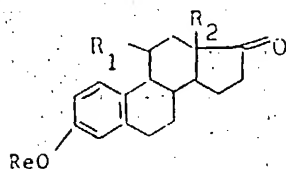
I'C

10

15

formules IC et I'C dans lesquelles Re, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1.  
b) soit l'on soumet un produit de formule III :

20



III

25

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1, à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> puis éventuellement ou bien dans un ordre quelconque à une séparation des isomères obtenus et à l'action éventuelle d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17) et que si désiré l'on soumet les produits de formules IA, I'A, IB, I'B, IC et I'C à l'action d'une base ou d'un acide pour obtenir les sels correspondants.

30

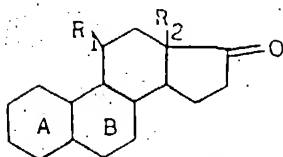
35

- 7) A titre de médicaments, les produits de formule générale I telle que définie à la revendication 1.  
8) A titre de médicaments, les produits de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 2 à 5.

9) Les compositions pharmaceutiques comprenant, comme principe actif, au moins un médicament défini à l'une quelconque des revendications 7 ou 8

40

- 10) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule générale III :



III

45

50

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A et B conservent la même signification que dans la revendication 1.

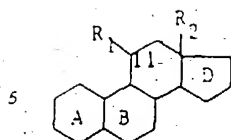
**Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES**

55

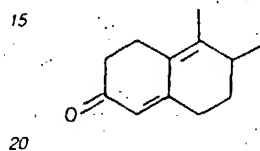
- 1) Procédé pour préparer les produits de formule générale I :

60

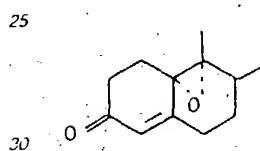
65



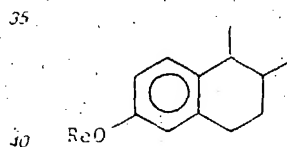
10 dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :



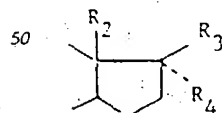
b) soit A et B représentent le groupement :



c) soit A et B représentent le groupement :



45 dans lequel  $R_e$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle, le cycle D ayant l'une des structures suivantes :



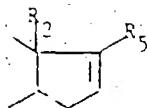
55 dans lequel l'un des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical hydroxye éventuellement protégé ou acylé ou un radical alcoxye et l'autre des substituants  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical acyle éventuellement substitué.

b) Soit D représente le groupement :

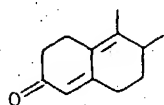
60

65

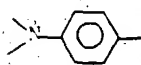




dans lequel  $R_5$  représente un radical aryle éventuellement substitué ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases et à l'exception du produit de formule I dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement :

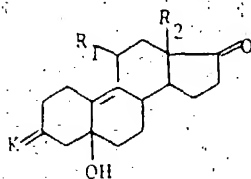


$R_1$  représente le radical



$R_2$  représente un radical méthyle,  $R_3$  représente un radical hydroxyle et  $R_4$  représente un radical phényle, caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet un produit de formule II :



II

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée précédemment et K représente un groupe cétonique protégé.

i) d'abord à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter  $R_3$  ou  $R_4$

ii) puis éventuellement ou bien à une séparation des isomères obtenus ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17)

iii) puis éventuellement, dans un ordre quelconque, à l'action d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente  $R_3$  ou  $R_4$  et nécessairement à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir les produits de formules IA

5

et I'A

10

15

20

25

30

35

40

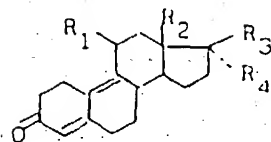
45

50

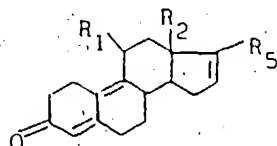
55

60

65

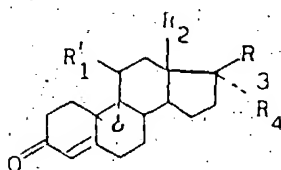


IA

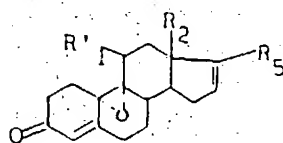


I'A

formules dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment et produits de formules IA ou I'A que si désiré l'on traite ou bien par un réactif d'oxydation, pour obtenir respectivement un produit de formule IB :

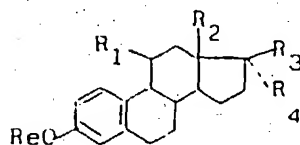


IB



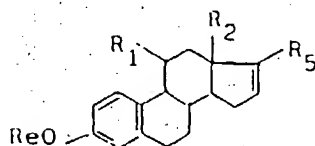
I'B

formules IB et I'B dans lesquelles R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment et R'1, a la signification indiquée précédemment pour R<sub>1</sub>, étant entendu toutefois que R'1, comporte un atome d'azote oxydé si R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote, produits de formules IB et I'B dans lesquelles le radical R'1, comporte un atome d'azote oxydé que si désiré l'on traite par un agent de réduction pour obtenir un produit de formule IB ou I'B dans laquelle R'1, comporte un atome d'azote non oxydé, ou bien l'on traite les produits de formules IA et I'A par un agent d'aromatisation puis éventuellement par un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir respectivement les produits de formule IC :



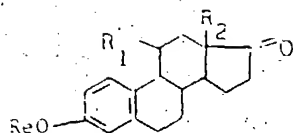
IC

et I'C



I'C

formules IC et I'C dans laquelle Re, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment, b) soit l'on soumet un produit de formule III :

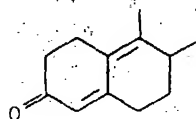


III

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée précédemment à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter  $R_3$  ou  $R_4$  puis éventuellement ou bien dans un ordre quelconque à une séparation des isomères obtenus et à l'action éventuelle d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente  $R_3$  ou  $R_4$  ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17) et que si désire l'on soumet les produits de formules IA, I'A, IB, I'B, IC et I'C à l'action d'une base ou d'un acide pour obtenir les sels correspondants.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II) ou (III), dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué

3) Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on prépare des produits de formule générale (I) dans laquelle A et B représentent le groupement :



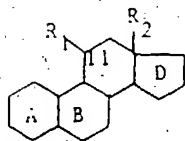
4) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on prépare des produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_3$  représente un radical hydroxyle ou méthoxy et  $R_4$  représente un radical aryle éventuellement substitué.

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des produits dont les noms suivent :

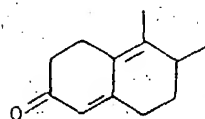
- la 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -bis-4-(diméthylamino) phényl/17 $\beta$ -hydroxy estra-4,9-diène-3-one,
- la 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -bis-4-(diméthylamino) phényl/17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

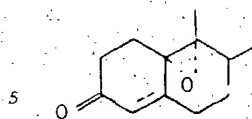
1) Procédé pour préparer les produits de formule générale I



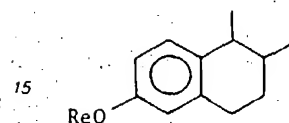
dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :



b) soit A et B représentent le groupement :



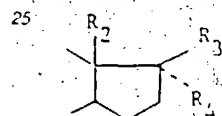
10 c) Soit A et B représentent le groupement :



20 dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle,

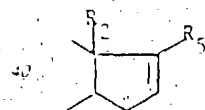
le cycle D ayant l'une des structures suivantes :

a) Soit D représente le groupement :

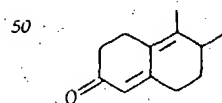


30 dans lequel l'un des substituants R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> représente un radical hydroxyle éventuellement protégé ou acylé ou un radical alcoyle et l'autre des substituants R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> représente un radical acyle éventuellement substitué.

35 b) Soit D représente le groupement :



45 dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases et à l'exception du produit de formule I dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement :

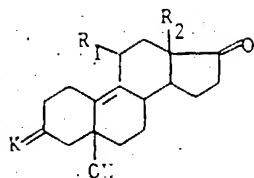


55 R<sub>1</sub> représente le radical



65 R<sub>2</sub> représente un radical méthyle, R<sub>3</sub> représente un radical hydroxyle et R<sub>4</sub> représente un radical phényle, caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet un produit de formule II :



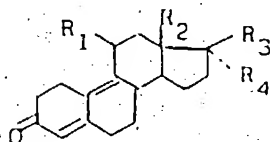
II

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée précédemment et K représente un groupe cétonique protégé.

i) d'abord à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub>

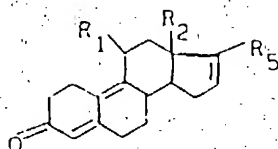
ii) puis éventuellement ou bien à une séparation des isomères obtenus ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17)

iii) puis éventuellement, dans un ordre quelconque, à l'action d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> et nécessairement à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir les produits de formules IA



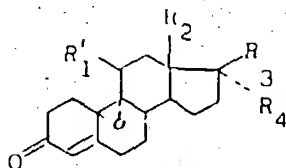
IA

et I'A



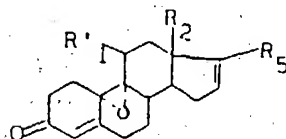
I'A

formules dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment et produits de formules IA ou I'A que si désire l'on traite ou bien par un réactif d'oxydation, pour obtenir respectivement un produit de formule IB



IB

et I'B :

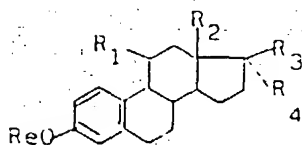


I'B

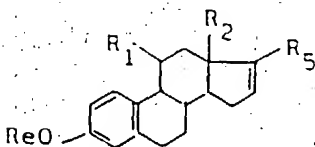
formules IB et I'B dans lesquelles R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment et R'<sub>1</sub> a la signification indiquée précédemment pour R<sub>1</sub> étant entendu toutefois que R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé si R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote, produits de formules IB et I'A dans lesquelles le radical R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé que si désire l'on traite par un agent de réduction pour obtenir un produit de formule IB ou I'A dans laquelle R'<sub>1</sub> comporte un atome d'azote non oxydé, ou bien l'on traite les produits de formules IA et I'A par un agent d'aromatisation puis éventuellement par un

réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir respectivement les produits de formule IC :

et I'C

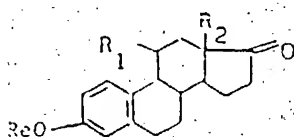


IC



I'C

formules IC et I'C dans lesquelles Re, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée précédemment.  
b) soit l'on soumet un produit de formule III :

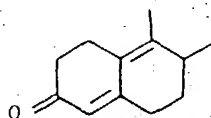


III

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée précédemment à l'action d'un réactif organométallique dérivé d'un radical aryle éventuellement substitué que peut représenter R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> puis éventuellement ou bien dans un ordre quelconque à une séparation des isomères obtenus et à l'action éventuelle d'un agent de protection, d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxy que représente R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> ou bien à une réaction de déshydratation en position 16(17) et que si désiré l'on soumet les produits de formules IA, I'A, IB, I'B, IC et I'C à l'action d'une base ou d'un acide pour obtenir les sels correspondants.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II) ou (III), dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué.

3) Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on prépare des produits de formule générale (I) dans laquelle A et B représentent le groupement :



4) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on prépare des produits de formule générale (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical hydroxyle ou méthoxy et R<sub>4</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué.

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare l'une quelconque des produits dont les noms suivent :

- la 11bêta,17alpha-bis/4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy estra-4,9-diène-3-one,
- la 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-diène-3-one.

6) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisé en ce que l'on met, à titre de principe actif, l'un au moins des produits de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

7) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisé en ce que l'on met, à titre de principe actif, l'un au moins des produits de formule générale (I), telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 4, ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

8) Procède de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisé en ce qu'il on met, a titre de principe actif, l'un au moins des produits de formule générale (I), telle que définie a la revendication 1 dont les noms suivent :

- la 11bêta:17alpha-bis-4-(diméthylamino) phényl/17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one,
  - la 11bêta-/4-(diméthylamino) phényl/ 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-méthoxy phényl) estra-4,9-dièn-3-one,
- sous une forme destinée à cet usage.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 88 40 1956

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. C14)
D, X	EP-A-0 057 115 (ROUSSEL UCLAF) * Revendications; pages 7-9, exemple 7 * ---	1-4, 6-9	C 07 J 41/00 C 07 J 1/00 A 61 K 31/565
X	US-A-3 346 602 (J.S. BARAN) * Revendications * ---	10	
X	DE-A-2 029 569 (GD SEARLE) * Revendication 1 * ---	10	
X	FR-A-2 283 905 (GD SEARLE) * Pages 10-11, exemple 16 * ---	10	
X	FR-A-2 380 300 (AKZO NV) * Revendications * ---	10	
X	FR-A-2 268 528 (AKZO NV) * Revendications * ---	10	
X	TETRAHEDRON, vol. 33, no. 6, 1977, pages 609-616, Pergamon Press, Oxford, GB; J.S. BARAN et al.: "The synthesis of 11beta-alkyl-19-norsteroids: a novel class of potent steroid hormones - I" * Page 610, composé 10; pages 613-614 * ---	10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C14)  C 07 J 1/00 C 07 J 41/00
X	RÉCUEIL, JOURNAL OF THE ROYAL NETHERLANDS CHEMICAL SOCIETY, vol. 99, no. 10, octobre 1980, pages 311-314, Amsterdam, NL; H.J.J. LOOZEN et al.: "An approach to 11beta-isopropoxymethyl steroids" * En entier * --- -/-	10	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>26-10-1988</b>	Examineur <b>HENRY J.C.</b>
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>  X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire  T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			





Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Page 2

Numéro de la demande

EP 88 40 1956

### DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 100, no. 1, 2 janvier 1984, page 602, résumé no. 6927n, Columbus, Ohio, US; A.J. VAN DEN BROEK et al.: "Org 4333, a potent, irreversibly binding estrogen agonist", & PHARM. WEEKBL., SCI. ED., 1983, 5(4), 182-3 * Résumé *	10	
A	GB-A-2 008 119 (ROUSSEL UCLAF)		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Titre de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 26-10-1988	Examinateur HENRY J.C.
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		1 : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EP FORM 1501 01/82 (1/89) 21